

Выводы. Установлено, что карбонат ион, нитрат ион и гидроксид ион статистически значимо не влияли на результаты определения наночастиц серебра в концентрациях до 1%. Бромиды, сульфаты, хлориды, фосфаты и йодиды оказывают влияние, линейно уменьшая оптическую плотность в концентрациях от 0 до 0,1-0,5%. В дальнейшем это влияние приобретает нелинейный характер.

Наиболее сильное влияние из всех изученных анионов на оптическую плотность водных растворов наночастиц серебра оказывает сульфит натрия. Это вещество уменьшает оптическую плотность до 50% и уменьшает длину волны, при которой наблюдается максимум спектра поглощения (390 против 401 у чистого раствора наночастиц).

Литература:

1. Ржеусский, С.Э. Валидация спектрофотометрической методики количественного определения наночастиц серебра в водных растворах / С.Э. Ржеусский // Вестн. фармации. – 2019. – №1. – С. 21-25.
2. ТКП 432-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний.

УДК 616.212

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ (Е)-4-[(2-ГИДРОКСИ-3-МЕТОКСИБЕНЗИЛИДЕН)АМИНО]-1,2-ДИГИДРО-1,5- ДИМЕТИЛ-2-ФЕНИЛ-3Н-ПИРАЗОЛОНА-3

Степин С.Г.¹, Дикусар Е.А.², Ворона Д.В.¹, Акишина Е.А.²

УО «Витебский государственный медицинский университет»¹

ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси»,² г. Минск

Введение. Антипирин и его азометиновые производные проявляют анальгезирующую, жаропонижающую, противовоспалительную, бактерицидную, антигрибковую, антивирусную и другие виды биологической активности [1]. Актуальным является поиск новых потенциальных лекарственных средств, являющихся азометиновыми производными 4-аминоантипирина.

Цель работы. Целью настоящей работы является синтез и определение физико-химических и спектральных характеристик потенциального лекарственного средства 4-[(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)амино]-1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3Н-пиразолона-3.

Материал и методы. Для синтеза использовали 4-аминоантипирин квалификации «чда», ТУ 6-09-3948-75 производства фирмы «ВЕКТОН» и *о*-ванилин синтезированный по методике [2].

Температуру плавления определяли на приборе BUCHI М-565 с автоматической регистрацией температуры плавления.

ИК-спектр снимали на ИК-Фурье спектрометре фирмы Thermo Scientific Nicolet iS 10 в таблетках калия бромида.

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записаны на спектрометре Bruker Avance-500 в растворе дейтерохлороформа. Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов дейтерированного растворителя (CDCl₃, δ_Н 7,26, δ_С 77,2 м.д.).

Хромато-масс спектр получен на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 «тройной квадруполь». Колонка Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 (50 мм x 2,1 мм; 1,8 мкм), температура 40°C. Подвижная фаза А – 0,05% раствор муравьиной кислоты в деионизованной воде, подвижная фаза В – ацетонитрил, градиентный режим элюирования от 5% до 90% фазы В за 5 минут при 0,3 мл/мин. Параметры работы масс-селективного детектора: интерфейс ионизации - электроспрей; фрагментор – 135 В; поток осушающего газа 8 л/мин; температура в ионном источнике 350°C; давление на распылителе 30 psi; напряжение на капилляре 4000 В. Образец растворяли в метаноле.

Методика синтеза. К 1 ммоль *o*-ванилина растворенного в 5 мл этанола прибавили раствор 1,05 ммоль 4-аминоантипирина, растворенного в 3 мл этанола. Смесь поместили в воздушный термостат нагретый до 60°C, выдержали 1 час, выключили нагрев и медленно охлаждали до комнатной температуры, затем охлаждали в морозильной камере холодильника. Выпавшие кристаллы отфильтровали в вакууме на фильтре Шотта, промыли холодным этанолом и сушили в вакууме на роторном испарителе.

4-[(2-Гидрокси-3-метоксибензилиден)амино]-1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3Н-пиразол-3-он. Выход 94%, т. пл. 224,0-225,0° С.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 467, 503, 547, 570, 598, 630, 687, 704, 735, 772, 833, 849, 963, 1040, 1057, 1070, 1100, 1137, 1170, 1247, 1263, 1296, 1363, 1381, 1416, 1461, 1487, 1589, 1599, 1663, 2827, 2927, 2993, 3017, 3073, 3453.

Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м.д.: 2,40 с (3H, Me); 3,16 с (3H, Me); 3,91 с (3H, Me); 6,83 т (1H_{аром.}, *J* 7,8 Гц); 6,91 дд (1H_{аром.}, *J* 8,0; 1,1 Гц); 6,97 дд (1H_{аром.}, *J* 7,8; 1,3 Гц); 7,33 т (1H_{аром.}, *J* 7,4 Гц); 7,37 дд (2H_{аром.}, *J* 8,5; 1,1 Гц), 7,48 т (2H_{аром.}, *J* 7,9 Гц); 9,8 с (1H, CH=N); 13,89 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м.д.: 10,25 (Me); 35,71 (Me); 56,18 (Me); 113,67 (1CH_{аром.}); 118,61 (1CH_{аром.}); 123,70 (1CH_{аром.}); 124,79 (2CH_{аром.}); 127,46 (1CH_{аром.}); 129,43 (2CH_{аром.}); 160,55 (CH=N); 116,09; 120,27; 134,43; 148,21; 150,04; 150,52; 160,33 (7C_{четв.}).

Масс-спектр M⁺+1; 338, M⁺+23; 350. Вычислено C₁₉H₁₉N₃O₃. M 337,37.

Результаты и обсуждение. Разработана удобная масштабируемая методика синтеза азометинового производного. Синтезированное соединение представляет собой желтое кристаллическое вещество, не нуждающееся в дополнительной очистке. Чистота соединения подтверждена данными жидкостной хромато-масс спектрометрии. На жидкостной хроматограмме присутствует единственный пик с молекулярными ионами M⁺+H и M⁺+Na. Строение синтезированного соединения подтверждено спектральными данными. На основании ИК- и ЯМР-спектров (¹H и ¹³C) и данных рентгеноструктурного анализа [3] установлено, что синтезированный азометин имеет *E*-конфигурацию. Схема синтеза приведена на рисунке 1.

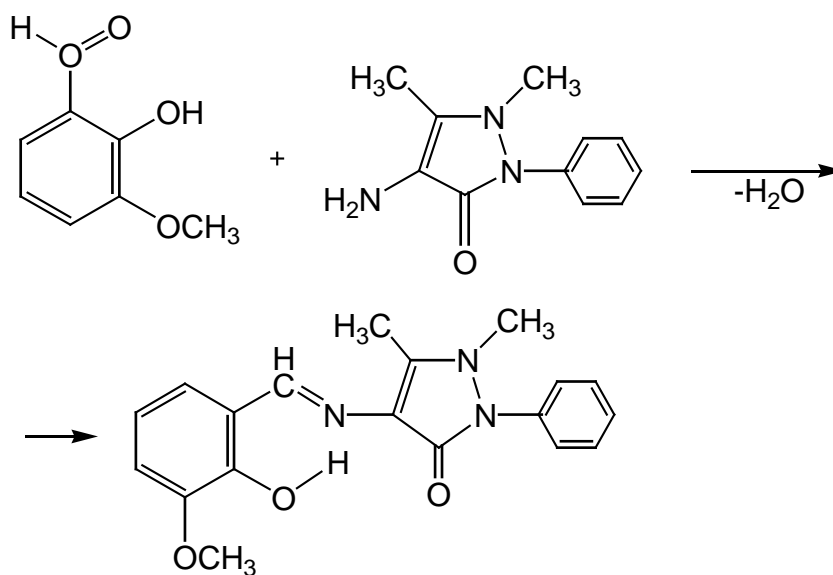


Рисунок 1 – Схема синтеза 4-[(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)амино]-1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3Н-пиразолона-3.

Высокая нуклеофильность 4-аминоантипирина позволяет осуществлять синтез азометина с высоким выходом в мягких условиях.

Выводы. Разработана удобная методика и проведен синтез потенциального лекарственного средства 4-[(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)амино]-1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3Н-пиразолона-3. Исследованы его физико-химические и спектральные характеристики.

Литература:

1. Синтез противогрибковых и противовирусных соединений в ряду производных антипирина / В.И. Крутиков [и др.] // Изв. СПбГТИ(ТУ). – 2014. – № 26. – С. 53–57.
2. Замещенные бензальдегиды ванилинового ряда в органическом синтезе: получение, применение, биологическая активность / Е.А. Дикусар [и др.] – Минск : Право и экономика, 2011. – 446 с.
3. Zhang, Xin-Li. 4-[(4-Hydroxybenzylidene)amino]-1,5-dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-3-one methanol solvate / Zhang Xin-Li, Zong-Xiao Li // Acta Cryst. – 2005. – E61. – o266 –o268.

УДК 615.014.21

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ПОРОШКОВ, НЕ СОДЕРЖАЩИХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Стоякова И.И., Кулиш Е.Ф.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Введение. В аптеки ежедневно поступают рецепты на изготовление экстемпоральных лекарственных средств (ЛС), в том числе и порошков. Изготовление экстемпоральных ЛС